

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 56-138168

(43)Date of publication of application : 28.10.1981

---

(51)Int.Cl. C07C172/00  
A61K 31/59

---

(21)Application number : 55-040370 (71)Applicant : TEIJIN LTD  
(22)Date of filing : 31.03.1980 (72)Inventor : MAKINO YUJI  
SUZUKI YOSHIKI  
YAMASHITA GENTARO

---

### (54) MOVEL ACTIVE VITAMIN D3 DERIVATIVE COMPOSITION

#### (57)Abstract:

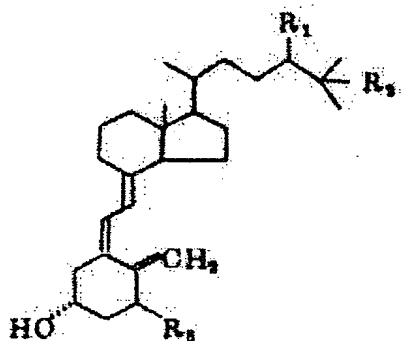
PURPOSE: The titled composition, containing an active vitamin D3 derivative, a bile acid and an antioxidant, and having improved chemical stability of the active vitamin D3 derivative.

CONSTITUTION: A composition containing at least one of active vitamin D3 derivative of hydroxycholecalciferol expressed by the formula (R1, R2 and R3 are H or OH; however, at least one of R1, R2 and R3 is OH), a bile acid, e.g. deoxycholic acid, cholic acid or apocholic acid, and an antioxidant, e.g.

butylhydroxytoluene, propyl gallate or lecithin.

The amount of the bile acid is in the range of 10W100,000 times that of the compound of the

formula, and that of the antioxidant is in the range of 10W10,000 times that of the compound of the formula. The compound of the formula is useful for rachitis and osteomalacia caused by the vitamin D3 metabolism. The addition of the bile acid and the antioxidant renders the pharmaceutical stable to light and heat and storable for a long time.



⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-138168

① Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 172/00  
A 61 K 31/59

識別記号  
ADF

庁内整理番号  
7430-4H  
6617-4C

③ 公開 昭和56年(1981)10月28日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 8 頁)

④ 新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物

② 特 願 昭55-40370  
② 出 願 昭55(1980)3月31日  
⑦ 発 明 者 牧野悠治  
日野市旭ヶ丘6-5-1-201  
⑦ 発 明 者 鈴木嘉樹

日野市多摩平5-20-2  
⑦ 発 明 者 山下源太郎  
小金井市貫井北町5-25-13  
⑧ 出 願 人 帝人株式会社  
大阪市東区南本町1丁目11番地  
⑧ 代 理 人 弁理士 前田純博

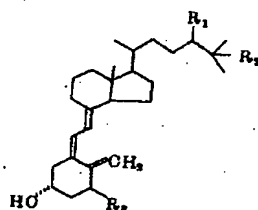
明 細 書

1 発明の名称

新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物

2 特許請求の範囲

1 下記式(1)



..... (1)

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は同一もしくは異なり、水素原子又はヒドロキシ基、但し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>のうち少なくとも1つはヒドロキシ基を表わす。

で表わされるヒドロキシコレカルシフェロール類から選ばれた少なくとも1種の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体と胆汁酸類および抗酸化剤からなることを特徴とする新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物。

2 胆汁酸類がデオキシコール酸、コール酸、アボコール酸、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸及びこれらの塩、エステル、グリシン抱合体あるいはタウリン抱合体などの誘導体からなる群から選ばれた1種又は2種以上のものである特許請求範囲第1項記載の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物。

3 抗酸化剤がブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、レシチン、α-トコフェロール、ヒドロキノン、アスコルビン酸からなる群から選ばれた1種又は2種以上のものである特許請求範囲第1項記載の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物。

4 胆汁酸類の量が活性型ビタミン誘導体の10～100000倍量(重量)の範囲である特許請求範囲第1項記載の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物。

5 抗酸化剤の量が活性型ビタミン誘導体の10

～10,000倍量(重量)の範囲である特許請求範囲第1項記載の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物。

6 特許請求範囲第1～第5項記載の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物を含有してなる医薬品。

### 3 発明の詳細な説明

本発明は新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物に関する。更に詳しくは、活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体と胆汁酸類および抗酸化剤からなる活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の化学的安定性の改善された新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物に関する。

ビタミンD<sub>3</sub>は肝においてその25位の炭素が水酸化されて25-ヒドロキシコレカルシフェロール(以下、25-OH D<sub>3</sub>と略称する。上記式〔I〕においてR<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=H)となり血清カルシウム濃度の低下時、あるいは血清リン酸濃度の低下時に、腎尿細管細胞のミトコンドリアに局在する1位水酸化酵素により、1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール(以下、1,

略記する、上記式〔I〕においてR<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OH) 1, 24, 25-トリヒドロキシコレカルシフェロール(以下、1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>と略記する、上記式〔I〕においてR<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=OH)などが合成され、1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同様な生理活性をもつものとして臨床への応用がなされつつある。

しかし、これらの化合物はいずれも熱、光に対して不安定であり、かつ酸化されやすいため保存時には冷凍、遮光、不活性気体置換などの手段をとる必要があり、実際の製剤操作中のことを考えればこれら熱、光、酸化による影響は避けられず、製剤後の保存安定性の低下にも著しい影響がある。

従つて、これら一連の活性型ビタミンD<sub>3</sub>化合物を安定な形で製剤に供することは極めて有用である。

従来、これらの活性型ビタミンD<sub>3</sub>の安定化方法としては、例えば本出願者が既に提案したサイクロデキストリンとの包接化合物を形成させ

25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と略称する。上記式〔I〕においてR<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=OH)となり、生理活性を発現するといわれている。

この1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は現在知られている最も高い生理活性をもつ代謝産物であり、小腸でのカルシウムの吸収、輸送を促進し、骨カルシウムを溶出して血清カルシウム濃度を高め、また腎尿細管細胞での無機りん酸の再吸収を促進して血清無機りん酸濃度を高め、副甲状腺ホルモン分泌とのフィードバック機構とも関連して慢性腎疾患あるいは副甲状腺機能障害などのビタミンD<sub>3</sub>代謝系統に起因するくる病あるいは骨軟化症などに対して、大きな効果があるものと期待されている。

また、この1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の類似化合物として、1α位に水酸基をもつ化合物、例えば1α-ヒドロキシコレカルシフェロール(以下、1α-OH D<sub>3</sub>と略記する、上記〔I〕においてR<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OH)、1, 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール(以下、1, 24-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と

る方法および胆汁酸類との包接化合物を形成させる方法が知られている。これらの方法により活性型ビタミンD<sub>3</sub>類は高度に安定化されたが、長期にわたり完全に分解を抑止することは困難であり、例えば胆汁酸類との包接化合物を40℃で50日間保存した場合、活性型ビタミンD<sub>3</sub>の数は分解した。また、この分解率は保存期間がより長期になるに従つて増大する傾向が認められた。したがつて活性型ビタミンD<sub>3</sub>を医薬品として使用するためには、長時間苛酷な条件で保存しても完全に分解を抑止できる製剤の開発が必須である。

本発明者らはこれら活性型ビタミンD<sub>3</sub>の安定性を増すことを目的に鋭意試験を重ねた結果、これら活性型ビタミンD<sub>3</sub>化合物を胆汁酸類および抗酸化剤と反応せしめて、添加する場合には熱、光、酸化等に対してより安定であり、長時間保存後もこれらに対して安定な製剤を製造しうることを見出し、本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、上記式〔I〕で表わされるヒドロキシコレカルシフェロール類から選ばれた少なくとも1種の活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体と、胆汁酸類および抗酸化剤からなることを特徴とする新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物である。

本発明において用いられる活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体は、上記式〔I〕で表わされるものであり、例えば、1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール、24-ヒドロキシコレカルシフェロール、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ 、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、24、25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ 、24、25-トリヒドロキシコレカルシフェロール等であり、上記式〔I〕において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>の少なくとも1つがヒドロキシ基のものである。

また、本発明において用いられる胆汁酸類としては、デオキシコール酸、コール酸、アボコール酸、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキ

ソー5 $\beta$ -コラン酸、12 $\alpha$ -ヒドロキシ-3-オキソ-5 $\beta$ -コラン酸、ヒオコール酸、 $\alpha$ -ムリコール酸、 $\beta$ -ムリコール酸、W-ムリコール酸、ハエムルコール酸、ホケコール酸、7 $\alpha$ 、12 $\alpha$ -ジヒドロキシ-3-オキソ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\alpha$ 、7 $\alpha$ -ジヒドロキシ-12-オキソ-5 $\beta$ -コラン酸およびこれらの塩、エステル、グリシン抱合体あるいはタウリン抱合体などがあげられる。これらの中で、デオキシコール酸、コール酸、アボコール酸、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸およびこれらの塩、エステル、グリシン抱合体あるいはタウリン抱合体からなる群から選ばれた1種又は2種以上のものが特に好ましく用いられる。

また、本発明において用いられる抗酸化剤としては、ブチルヒドロキソトルエン(BHT)、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール(DHA)、レシチン、 $\alpha$ -トコフェロール、ヒドロキノン、アスコルビン酸、没食子酸オクチ

シコール酸、リトコール酸、アロデオキシコール酸、3 $\alpha$ 、12 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ 、12 $\alpha$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ 、12 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ 、7 $\alpha$ 、12 $\alpha$ -トリヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ 、7 $\beta$ 、12 $\alpha$ -トリヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\alpha$ 、7 $\beta$ 、12 $\alpha$ -トリヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、パイトコール酸、ビトコール酸、アロコール酸、3 $\alpha$ 、12 $\alpha$ -ジヒドロキシ-7-オキソ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\alpha$ 、7 $\alpha$ 、12 $\alpha$ 、23-テトラオキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ -ヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、7 $\beta$ -ヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ -ヒドロキシ- $\Delta^4$ -コレン酸、ヒオデオキシコール酸、3 $\alpha$ 、6 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ 、6 $\alpha$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ 、7 $\alpha$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸、アロケノデオキシコール酸、アロデオキシコール酸、3 $\alpha$ -ヒドロキシ-3-オキソ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\alpha$ -ヒドロキシ-12-オキソ-5 $\beta$ -コラン酸、3 $\beta$ -ヒドロキシ-12-オキ

ル、没食子酸ドデシル、没食子酸イソアミル、ノルジヒドログアイアレテインク酸、グアヤク脂、 $\alpha$ -ナフチルアミン、プロトカテキユ酸エステル(EPG)、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、チオジプロピオン酸、チオジラウリルジプロピオン酸、亜硫酸水素ナトリウム、システイン塩酸塩、イソアスコルビン酸、クエン酸、アスコルビン酸ステアリン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、チオグリセロール、チオグリコール酸、チオソルビトール、チオ乳酸などがあげられる。これらの中でも、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、レシチン、 $\alpha$ -トコフェロール、ヒドロキノン、アスコルビン酸からなる群から選ばれた1種又は2種以上のものがより好ましく用いられる。また、マレイン酸、マロン酸、ビルビン酸、アコニチン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、ジヒドロキシエチルグ

リシン、エチレンジアミン四酢酸、グリセリン、フェニルアラニン、リン酸、ソルビトール、トリプトファンなどを共働体として添加することもできる。

本発明において用いられる胆汁酸類の添加量は活性型ビタミン誘導体の10～100,000倍量(重量)の範囲であるが、好適には10～1,000倍量(重量)が用いられる。

また、本発明において用いられる抗酸化剤の添加量は活性型ビタミン誘導体の10～10,000倍量(重量)の範囲であるが、好適には10～1,000倍量(重量)が用いられる。

本発明の実施態様としては、活性型ビタミンD<sub>2</sub>誘導体、胆汁酸類と抗酸化剤類とをエタノールなどの溶媒中で反応せしめた後、水、食塩水等を添加するか、あるいは濃縮、冷却等により反応生成物を析出させることにより、好ましく実施される。

また、活性型ビタミンD<sub>2</sub>誘導体と胆汁酸類とをエタノールなどの溶媒中で反応せしめた後、

ム、塩化ナトリウム、酸化チタン、軽質無水ケイ酸等が、結合剤としては例えばデンプン、デキストリン、トラガント、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム等が、崩壊剤としては例えばデンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カンテン末等が、着色剤としては例えば厚生省令で定めた医薬品等に使用することができるタール色素別表(1)等が、矯味矯臭剤としては例えばクエツ酸、フアール酸、酒石酸、メントール、カンキリ香料等が、滑沢剤としては例えばタルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、ホウ酸、パラフィン、ココアバター、マクロゴール、ロイシン、安息香酸ナトリウム等が、乳化剤、懸濁化剤としては、例えばアラビアゴム、トラガント、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチル

水、食塩水等を添加するか、あるいは濃縮、冷却等により反応生成物を析出させることにより得た生成物と、抗酸化剤を添加した、でん粉、乳糖、砂糖等の賦形剤とを混合することにより実施することともできる。

このようにして得られた活性型ビタミンD<sub>2</sub>誘導体と胆汁酸類及び抗酸化剤からなることを特徴とする新規な活性型ビタミンD<sub>2</sub>誘導体組成物は必要に応じて他の成分、例えば公知の賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、界面活性剤等と混合して、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、ドライシロップ剤の他、水系あるいは非水系溶媒に溶解あるいは懸濁させて剤とするかあるいは軟カプセル剤とすることができる。

必要に応じて用いられる賦形剤としては、例えばデンプン、結晶セルロース、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、無水リン酸カルシウム、白糖、タルク(天然含水ケイ酸マグネシウム)、カオリン、沈降炭酸カルシウ

セルロース、アルギン酸ナトリウム、コレステロール等が、界面活性剤としては例えばポリソルベート類、ラウロマクロゴール、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、トリエタノールアミン等があげられる。

以下、本発明のすぐれた効果を明らかにするため、実施例を用いて説明するが、本発明はもちろんとこれによつて限定されるものではない。

#### 実施例 1

1 $\alpha$ -OH D<sub>2</sub> 1 $\mu$ gをエタノール1mlに溶解して溶液とし、これをデオキシコール酸1 $\mu$ gとブチルヒドロキントルエン100 $\mu$ gとを溶解したエタノール溶液100mlに加えた。この溶液を減圧留去し、乾燥して反応生成物1070 $\mu$ gを得た。この反応生成物中の1 $\alpha$ -OH D<sub>2</sub>の含量は0.09重量%であつた。この反応生成物(A)の熱安定性を添付図面の第1図に示した。対照物として1 $\alpha$ -OH D<sub>2</sub>のとうもろこし澱粉1000倍量(B)及び1 $\alpha$ -OH D<sub>2</sub>とデオキシコール酸との反応生成物(C)を用

いた。対照物(B)は $1\alpha\text{-OH-D}_3$  1 $\mu\text{g}$ をエタノール 6 $\text{ml}$ に溶解した溶液にとうもろこし澱粉 1 $\text{g}$ を加えエタノールを減圧留去し乾燥して得た。対照物(C)は $1\alpha\text{-OH-D}_3$  1 $\mu\text{g}$ をエタノール 1 $\text{ml}$ に溶解して溶液とし、これをデオキシコール酸 1 $\text{g}$ を溶解したエタノール溶液 100 $\text{ml}$ に加え、エタノールを減圧留去し乾燥して得た。これら反応生成物(A)と対照物(B)、(C)とを $40^\circ\text{C}$ に保存し、時間の経過とともに $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の残存率を調べた。その結果、第1図より明らかな通り、反応生成物(A)の場合には $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の含有率が長時間にわたりほとんど低下しないのに対し、対照物(B)は急激に分解し、対照物(C)では短期間ではほとんど低下しないが、長期間保存後では若干の低下がおこることがわかる。明らかに該反応生成物は熱安定性が向上していることがわかる。

また、この反応生成物の光安定性を添付図面の第2図に示した。反応生成物(A)と上記対照物(B)、(C)とを各々透明ガラス瓶に入れ、室内窓際に放置し、時間の経過とともに $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の

数(D)及び $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ とデオキシコール酸との反応生成物(E)を用いた。対照物(B)は $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  1 $\mu\text{g}$ をエタノール 6 $\text{ml}$ に溶解した溶液にとうもろこし澱粉 1 $\text{g}$ を加え、エタノールを減圧留去し乾燥して得た。対照物(F)は $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  1 $\mu\text{g}$ をエタノール 1 $\text{ml}$ に溶解して溶液とし、これをデオキシコール酸 1 $\text{g}$ を溶解したエタノール溶液 100 $\text{ml}$ に加え、エタノールを減圧留去し乾燥して得た。これら反応生成物(D)と対照物(B)、(F)とを $40^\circ\text{C}$ に保存し、時間の経過とともに $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ の残存率を調べた。その結果、第4図より明らかな通り、反応生成物(D)の場合には $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ の含有率が長時間にわたりほとんど低下しないのに対し対照物(B)は急激に分解し、対照物(F)では短期間ではほとんど低下しないが、長期間保存後では若干の低下がおこることがわかる。明らかに該反応生成物は熱安定性が向上していることがわかる。

また、この反応生成物の光安定性を添付図面の第5図に示した。反応生成物(D)と上記対照物

残存率を調べた。光に対しても反応生成物の方が安定であることがわかる。

また、この反応生成物の酸素に対する安定性を添付図面の第3図に示した。反応生成物(A)と上記対照物(B)、(C)とを各々ガラス管中につめ、両端をガラスウールで閉じた所へ酸素ガスを 15 $\text{ml}/\text{min}$ の流速で通じ、時間の経過とともに $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の残存率を調べた。酸素に対しても反応生成物の方が安定であることがわかる。

#### 実施例 2

$1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  1 $\mu\text{g}$ をエタノール 1 $\text{ml}$ に溶解して溶し、これをデオキシコール酸 1 $\text{g}$ とブチルヒドロキシトルエン 100 $\mu\text{g}$ とを溶解したエタノール溶液 100 $\text{ml}$ に加えた。この溶液を減圧留去し、乾燥して反応生成物 1080 $\mu\text{g}$ を得た。この反応生成物中の $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ の含量は 0.09重量%であつた。この反応生成物(D)の熱安定性を添付図面の第4図に示した。対照物として $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ のとうもろこし澱粉 100倍

(B)、(F)とを各々透明ガラス瓶に入れ、室内窓際に放置し、時間の経過とともに $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ の残存率を調べた。光に対しても反応生成物の方が安定であることがわかる。

また、この反応生成物の酸素に対する安定性を添付図面の第6図に示した。反応生成物(D)と上記対照物(B)、(F)とを各々ガラス管中につめ、両端をガラスウールで閉じた所へ酸素ガスを 15 $\text{ml}/\text{min}$ の流速で通じ、時間の経過とともに $1,24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ の残存率を調べた。酸素に対しても反応生成物の方が安定であることがわかる。

#### 実施例 3 ~ 18

実施例 1と同様に活性型ビタミン $\text{D}_3$  1 $\mu\text{g}$ 、各種胆汁酸 1 $\text{g}$ 及び各種抗酸化剤 100 $\mu\text{g}$ とから組成物を製した。この組成物を $40^\circ\text{C}$ で保存し、3カ月後および6カ月後の活性型ビタミン $\text{D}_3$ 残存率を測定した結果を第1表に記載した。

## 実施例 19~20

実施例 1 あるいは 2 で得た組成物を次の処方  
で造粒し、顆粒剤とした。

処方： 組成物 1.10 ㎍  
砂 糖 993.0 ㎍  
でんぶん 5.90 ㎍

この顆粒剤を 40℃ で保存し、3 カ月後および  
6 カ月後の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 残存率を測定した  
結果を第 1 表に記載した。

## 実施例 21~22

実施例 1 あるいは 2 で得た組成物を次の処方  
で錠剤とした。

処方： 組成物 1.10 ㎍  
乳 糖 354.0 ㎍  
でんぶん 133.0 ㎍  
ステアリン酸マグネシウム 0.20 ㎍

この錠剤を 40℃ で保存し、3 カ月後および 6  
カ月後の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 残存率を測定した結  
果を第 1 表に記載した。

第 1 表

実施例	活性型ビタミン D <sub>3</sub> 類	胆汁酸類	抗酸化剤類	賦形剤など	剤型	安定性(活性型ビタミン D <sub>3</sub> 残存率)	
						3 カ月後	6 カ月後
1	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸	ブチルヒドロキシトルエン	—	散 剤	98 %	96 %
2	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	"	"	—	"	98	97
3	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸メチル	"	—	"	97	95
4	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	"	"	—	"	98	98
5	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸ナトリウム	"	—	"	100	100
6	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	"	"	—	"	100	99
7	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸ナトリウム	没食子酸プロピル	—	"	100	99
8	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	"	"	—	"	100	100
9	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸ナトリウム	アスコルビン酸	—	"	98	94
10	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸ナトリウム	ブチルヒドロキシトルエン <sup>※1</sup>	—	"	100	99
11	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	コール酸	ブチルヒドロキシアニソール	—	"	95	93
12	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	グリココール酸	"	—	"	97	95
13	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	コール酸ナトリウム	"	—	"	97	94
14	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	コール酸ナトリウム-デオキシ コール酸ナトリウム <sup>※2</sup>	"	—	"	97	94
15	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	アボエール酸	ヒドロキノン	—	"	98	95
16	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	ケノデオキシコール酸	"	—	"	97	96
17	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	ウルソデオキシコール酸	α-トコフェロール	—	"	98	98
18	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	リトコール酸ナトリウム	"	—	"	97	95
19	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸ナトリウム	ブチルヒドロキシトルエン	砂糖、でんぶん	顆粒剤	100	100
20	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	"	"	"	"	99	98
21	1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub>	デオキシコール酸ナトリウム	ブチルヒドロキシトルエン	乳糖、でんぶん、ステアリン酸 マグネシウム	錠 剤	100	100
22	1,24-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	"	"	"	"	100	100

(注) \*1 ブチルヒドロキシトルエンとレシチンの比率=8:2

\*2 コール酸ナトリウムとデオキシコール酸ナトリウムの比率=5:5

\*3 活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体組成物を 40℃ で保存した場合の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 残存率の経時変化

## 4 図面の簡単な説明

添付図面の第1図は本発明により得られた1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフエロール(1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>)とデオキシコール酸、ブチルヒドロキソトルエンとの反応生成物(A)及び対照物としての1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>のとうもろこしでん粉散(B)、1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>とデオキシコール酸との反応生成物(C)の40℃における熱安定性を示したものである。

添付図面の第2図は本発明により得られた1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフエロール(1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>)とデオキシコール酸、ブチルヒドロキソトルエンとの反応生成物(A)及び対照物としての1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>のとうもろこしでん粉散(B)、1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>とデオキシコール酸との反応生成物(C)の光安定性を示したものである。

添付図面の第3図は本発明により得られた1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフエロール(1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>)とデオキシコール酸、ブチルヒドロキソトルエンとの反応生成物(A)及び対照物としての1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>のとうもろこしでん粉散(B)、1 $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub>と

ロキソトルエンとの反応生成物(D)及び対照物としての1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>のとうもろこしでん粉散(E)、1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>とデオキシコール酸との反応生成物(F)の酸素に対する安定性を示したものである。

特許出願人 帝人株式会社  
代理人 弁理士 前田 綱 博

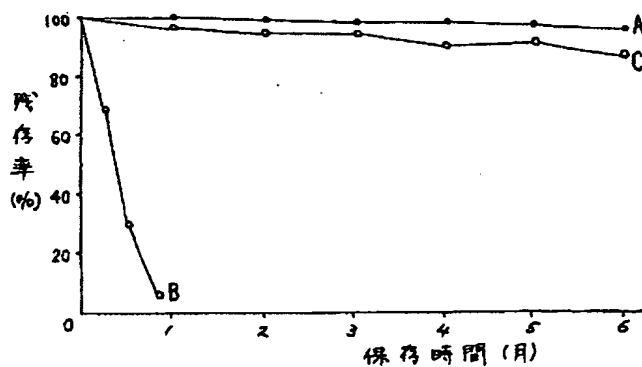
デオキシコール酸との反応生成物(D)の酸素に対する安定性を示したものである。

添付図面の第4図は本発明により得られた1,24-ジヒドロキシコレカルシフエロール(1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)とデオキシコール酸、ブチルヒドロキソトルエンとの反応生成物(D)及び対照物としての1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>のとうもろこしでん粉散(E)、1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>とデオキシコール酸との反応生成物(F)の40℃における熱安定性を示したものである。

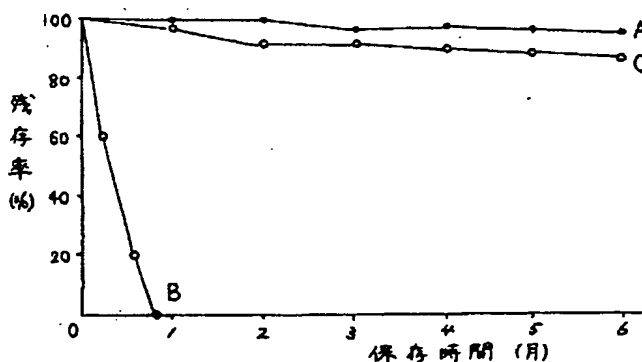
添付図面の第5図は本発明により得られた1,24-ジヒドロキシコレカルシフエロール(1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)とデオキシコール酸、ブチルヒドロキソトルエンとの反応生成物(D)及び対照物としての1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>のとうもろこしでん粉散(E)、1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>とデオキシコール酸との反応生成物(F)の光安定性を示したものである。

添付図面の第6図は、本発明により得られた1,24-ジヒドロキシコレカルシフエロール(1,24-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)とデオキシコール酸、ブチルヒド

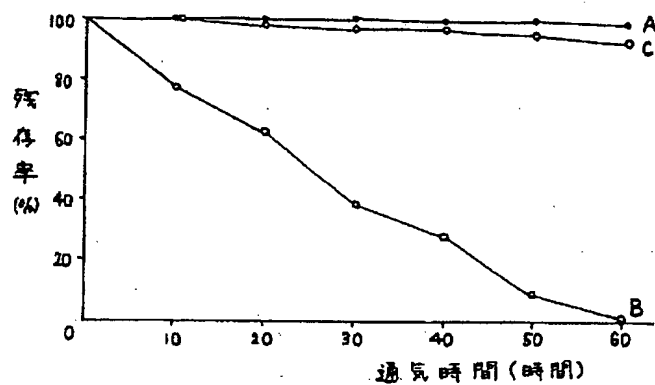
\*1図



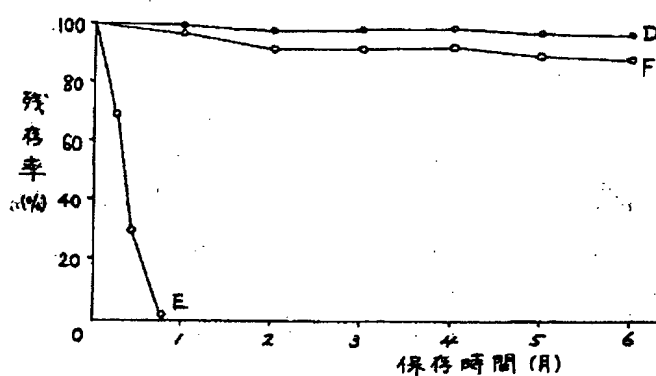
\*2図



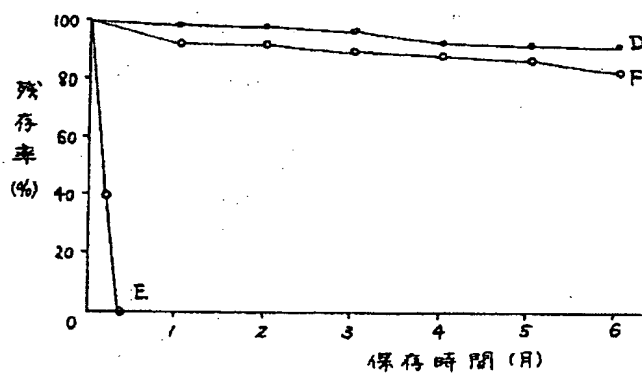
才3図



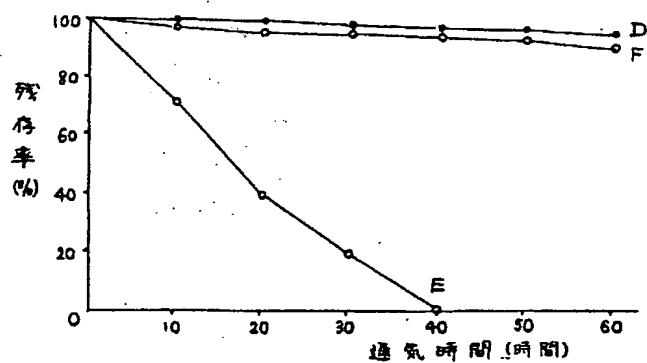
才4図



才5図



才6図



## 特許法第17条の2の規定による補正の掲載

## 手 続 補 正 書

昭和61年 々 月 々 日

昭和 55 年特許願第 40370 号(特開 昭  
56-138168 号, 昭和 56 年 10 月 28 日  
発行 公開特許公報 56-1382 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ  
たので下記のとおり掲載する。 3 ( 2 )

## 特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

特願昭 55 - 40370 号

## 2. 発明の名称

新規な活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体組成物方 式  
審 査

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東区南本町1丁目11番地  
(300) 帝 人 株 式 会 社  
代表者 岡 本 佐 四 郎

## 4. 代 理 人

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号  
(飯 野 ビ ル)

帝 人 株 式 会 社 内  
(7726) 弁理士 前 田 純 博  
連絡先 (506) 4481

## 5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

## 6. 補正の内容

- (1) 明細書第9頁第19行目に「(DHA)」とあるを「(BHA)」と訂正する。
- (2) 同第12頁第14行目に「懸濁させて 剤とするか」とあるを「懸濁させて液剤とするか」と訂正する。
- (3) 同第13頁第13行目に「フアール酸」とあるを「フマル酸」と訂正する。
- (4) 同第13頁第14行目に「カンキリ香料等が」とあるを「カンキツ香料等が」と訂正する。
- (5) 同第14頁第18行目に「1000倍数(B)」とあるを「1000倍散(B)」と訂正する。
- (6) 同第16頁第19行目～第17頁第1行目に「100 倍数(E)」とあるを「1000倍散(E)」と訂正する。

以 上